

Иргашев Роман Ахметович

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
3-ПОЛИФТОРАЦИЛХРОМОНОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Екатеринбург

2010

Работа выполнена на кафедре органической химии Уральского государственного университета им. А.М. Горького, г. Екатеринбург.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Сосновских Вячеслав Яковлевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
Запевалов Александр Яковлевич Институт
органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН
доктор химических наук, профессор
Ким Дмитрий Гымнанович
Южно-уральский государственный университет, кафедра
органической химии, г. Челябинск

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Красноярский государственный
педагогический университет им. В.П. Астафьева»

Защита состоится «6» декабря 2010 г. в 15⁰⁰ ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 в Уральском федеральном университете по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УрФУ, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского федерального университета.

Ваш отзыв в одном экземпляре, скрепленный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, г. Екатеринбург, К-2, Уральский федеральный университет (УрФУ), ученому секретарю совета университета, тел. (343) 375-45-74, факс (343) 375-41-35.

Автореферат разослан « » ноября 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

Поспелова Т.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Хромоны относятся к важному классу кислородсодержащих гетероциклических соединений, широко распространенных в растительном мире и обладающих целым рядом полезных свойств. Введение ацильной группы в положение 3 хромоновой системы кардинальным образом изменяет реакционную способность пиранового кольца по отношению к нуклеофилам и обуславливает богатые синтетические возможности 2-незамещенных 3-ацилхромонов, из которых наиболее изученными являются 3-формилхромоны. Удивительно, но несмотря на высокую синтетическую ценность 3-ацилхромонов, 3-полифторацилхромоны долгое время оставались вне поля зрения химиков-синтетиков, а их систематическое исследование началось лишь в последние годы и представляется актуальным. В первую очередь это связано с тем, что замена атомов водорода на атомы фтора в молекулах веществ, которые участвуют в биохимических процессах жизнедеятельности, часто приводит к проявлению этими соединениями выраженной биологической активности за счет процессов ингибирования метаболизма. Биоскрининг соединений, содержащих трифторметильную группу, стал важным этапом биохимических исследований, стимулирующих работы по созданию новых подходов к синтезу фторсодержащих гетероциклических соединений. Поскольку прямое фторирование и трифторметилирование органических соединений далеко не всегда позволяют ввести атомы фтора в заданное положение в молекуле, синтонный подход, основанный на использовании простых и легкодоступных R^F -содержащих субстратов, является ценным дополнением к уже существующим способам синтеза частично фторированных органических соединений.

Цели работы:

- 1) Разработка нового метода синтеза 3-полифторацилхромонов из более доступных и дешевых исходных материалов.
- 2) Изучение реакционной способности 3-полифторацилхромонов на примере взаимодействия их с различными C-, N- и O-моно- и динуклеофилами.
- 3) Разработка методов синтеза новых R^F -содержащих гетероциклических соединений.

Научная новизна. Предложен простой и эффективный метод синтеза 3-полифторацилхромонов и проведено систематическое изучение их химических свойств. Установлено, что реакции 3-полифторацилхромонов с алифатическими и ароматическими аминами и диаминами протекают по типу 1,4-присоединения с раскрытием пиранового цикла и дальнейшей циклизацией с участием фенолят-аниона и карбонила фторацильной группы в хромононовую систему; с диаминами в зависимости от условий реакции могут быть получены как моно-, так и бис-аддукты. В ходе изучения взаимодействия 3-полифторацилхромонов с гидразинами и гидросиламином получены ряды новых R^F -содержащие пиразолов и изоксазолов. В свою очередь из хромено[3,4-*d*]изоксазолов, продуктов реакции 3-полифторацилхромонов и основного гидросиламина, разработан синтез малоизвестных 2- R^F -3-цианохромонов. Ряд новых 4-полифторалкилпиримидинов был получен при взаимодействии 3-полифторацилхромонов с амидинами и гуанидином. Выяснилось, что индолы проявляют себя в реакции с 3-полифторацилхромонами исключительно в качестве C-нуклеофилов, а взаимодействие идет по атому C-2 хромоновой системы, которая далее рециклизуется в 2-гидрокси-3-(индол-3-илметил)-2-полифторалкилхроман-4-оны. Показано, что 1,3-C,N-динуклеофилы, такие как производные β -аминокротоновой кислоты и некоторые аминокетероциклы, взаимодействуют с 3-

полифторацилхромоны региоселективно, что позволяет получить широкий ряд новых частично фторированных пиридинов. Установлено, что 3-полифторацилхромоны вступают в реакцию Дильса-Альдера в качестве гетеродиенов с простыми виниловыми эфирами, в результате чего в большинстве случаев с высокой стереоселективностью образуются *эндо*-циклоаддукты, из которых были получены R^F-содержащие пиридины, труднодоступные другими методами.

Практическая значимость. Разработан препаративный метод синтеза 3-полифторацилхромонов – ценных субстратов в синтезе различных гетероциклических соединений. На основе 3-полифторацилхромонов разработаны новые методы получения частично фторированных хромонов, пиразолов, изоксазолов, пиридинов и пиримидинов с фармакофорными фрагментами. В частности, был разработан новый подход к синтезу производных 4-(трифторметил)пиримидин-5-карбоновых кислот, отдельные представители которых являются перспективными медицинскими препаратами за счет проявления ими кардиотонической, противовирусной и противогрибковой активности, а также 1-(2-гидроксиарил)-3-(индол-3-ил)проп-2-ен-1-онов, показавших противоопухолевую активность. Получен ряд новых R^F-содержащих пиридинов, представляющих интерес с точки зрения потенциальной биологической активности.

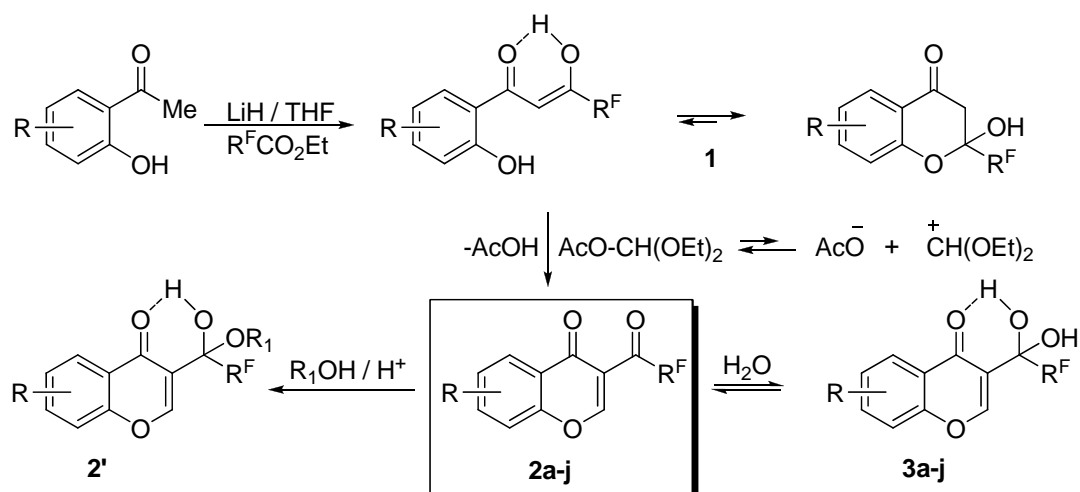
Апробация работы и публикации. Основные результаты диссертации доложены на IV Международной конференции молодых ученых по органической химии “Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования” (Санкт-Петербург, 2005), XVIII Международном симпозиуме по химии фтора (Бремен, Германия, 2006), XVII Всероссийская молодежная научная конференция (Екатеринбург, 2007), IV Всероссийской конференции “Енамины в органическом синтезе” (Пермь, 2007), Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания ИОХ им. Зелинского РАН (Москва 2009 г.), Конкурс-конференции по органической химии для молодых ученых (Екатеринбург, 2010). По материалам работы опубликовано 16 статей в российских и международных журналах и 7 тезисов докладов. Работа выполнена в рамках проекта РФФИ (№ 06-03-32388).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим объемом 126 страниц состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, выводов, списка литературы, содержащего 103 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

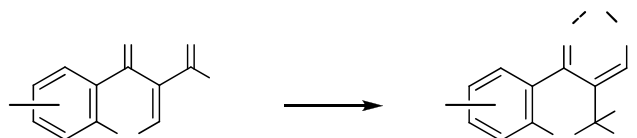
1. Синтез 3-полифторацилхромонов и их реакции с аминами и диаминами

Синтез 3-полифторацилхромонов. Нами разработан новый и эффективный метод синтеза 3-полифторацилхромонов **2** путем формилирования 2-гидрокси-2-полифторалкилхроман-4-онов **1** под действием диэтоксиметилацетата. Достоинствами метода являются простота выполнения, доступность исходных веществ и хорошие выходы 3-R^FCO-хромонов **2** (53–81%). Следует особо отметить, что трифторацетилированные хромоны **2** образуются в виде смеси с ковалентным гидратом **3**, содержание которого меняется в пределах 30–70% в зависимости от природы заместителей в бензольном кольце и времени хранения образца.



Хромоны 2	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i	2j
R	H	H	H	6-Cl	6-Me	6-NO ₂	6-Cl	6,8-2Br	6-Me	7-MeO
R ^F	CHF ₂	CF ₃	(CF ₂) ₂ H	CHF ₂	CF ₃	CF ₃	CF ₃	CF ₃	(CF ₂) ₂ H	(CF ₂) ₂ H

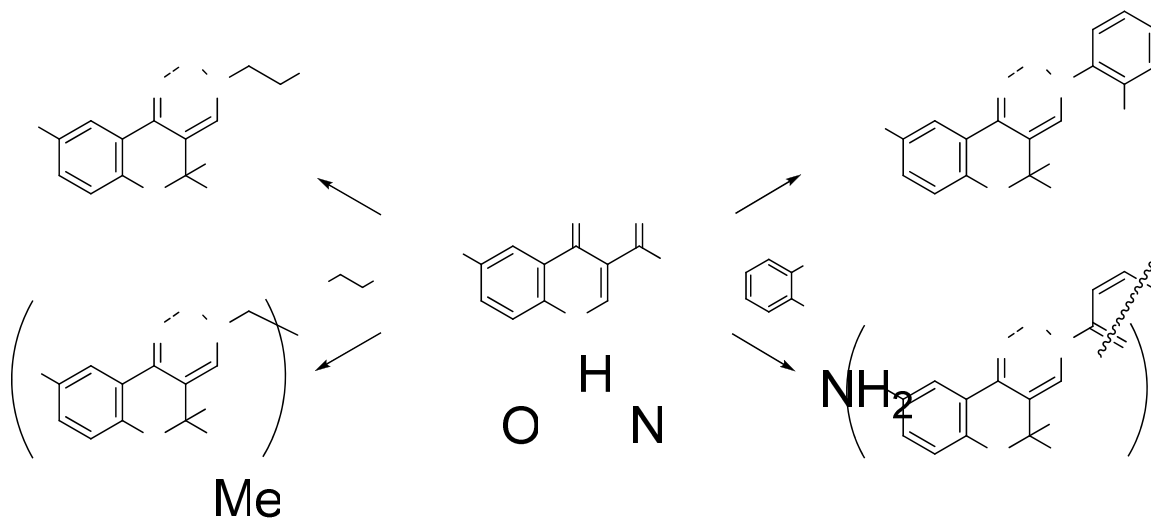
Взаимодействие с аминами и диаминами. Как и следовало ожидать, для хромонов **2** реакция с первичными алифатическими и ароматическими аминами ($R^2 = \text{Ar, Alk}$) протекает по атому С-2 с последующим раскрытием пиранового кольца и циклизацией в 3-(алкил(арил)аминометил)-2-гидрокси-2-полифторалкилхроман-4-оны **4a-l**, выходы составили 42–95%.



Хроманоны 4	R ^F	R ¹	R ²	Хроманоны 4	R ^F	R ¹	R ²
4a	CHF ₂	H	PhCH ₂	4g	CF ₃	H	<i>n</i> -MeOC ₆ H ₄
4b	CHF ₂	H	<i>n</i> -MeOC ₆ H ₄	4h	CF ₃	H	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄
4c	CF ₃	H	цикло-C ₆ H ₁₁	4i	CF ₃	6-NO ₂	Ph
4d	CF ₃	H	PhCH ₂	4j	(CF ₂) ₂ H	7-MeO	<i>n</i> -MeOC ₆ H ₄
4e	CF ₃	H	Ph	4k	CF ₃	H	(MeO) ₂ CHCH ₂
4f	CF ₃	H	<i>n</i> -MeC ₆ H ₄	4l	CF ₃	H	α-нафтил

Установлено, что при взаимодействии 3-трифторацетилхромонов **2b,e,g** с этилендиамином и *o*-фенилендиамином в зависимости от условий проведения реакции и природы заместителей в бензольном кольце хромон образуются либо моноаддукты **5e** и **6b,e**, либо бисаддукты – **7b,g** и **8b,e**. При этом хромон **2e** с электронодонорной метильной группой давал только моноаддукт **5e**, а незамещенный хромон **2b** и 6-хлорхромон **2g** в аналогичных условиях – только бис-аддукты

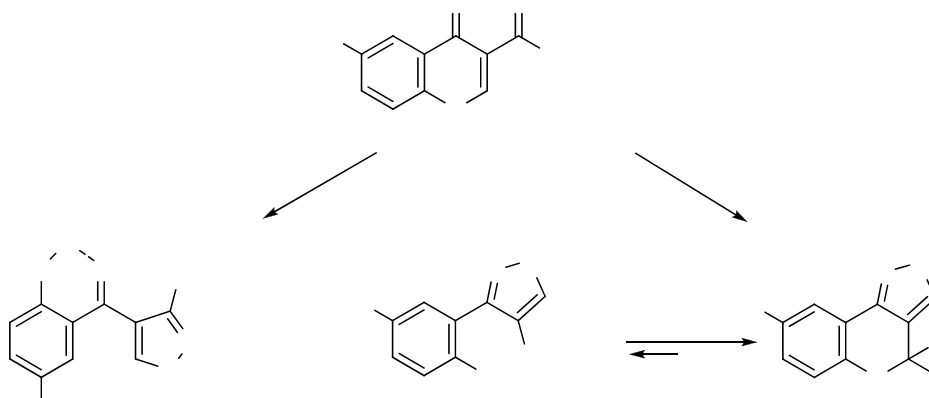
7b,g, что указывает на существенное влияние заместителей в бензольном кольце хромонов **2** на реакционную способность атома C(2), с атаки которого и начинаются эти превращения.



В отличие от этилендиамина, направление реакции менее основного *o*-фенилендиамина с хромонами **2b,e** легко контролируется условиями проведения. Так, с избытком *o*-фенилендиамина образуются моноаддукты **6b,e**, а при реакции с избытком хромона – бис-аддукты **8b,e**. Соединения **6b,g** и **8b,e** образуются в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1, что следует из данных спектров ЯМР ^1H , в которых наблюдаются два, большей частью перекрывающихся, набора сигналов.

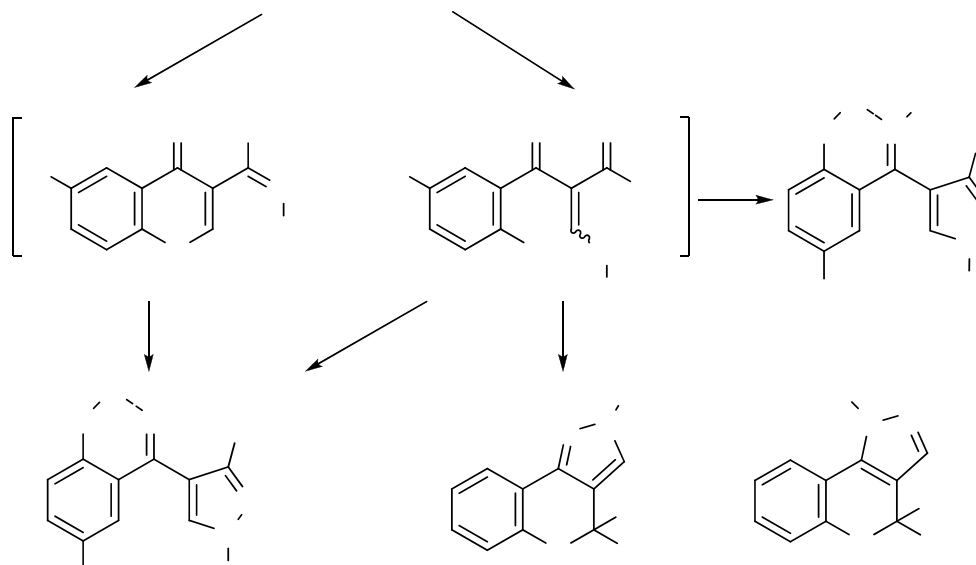
2. Реакции 3-полифторацилхромонов с гидразинами, гидроксиламином и амидами

Взаимодействие с гидразином и метилгидразином. Показано, что хромоны **2b,e** ($\text{R} = \text{H}$, Me), реагируя с ацетатом гидразина в метаноле, в качестве единственных продуктов реакции дают 4-салицилоил-3-трифторметилпиразолы **9a,b**, в то время как из **2g** ($\text{R} = \text{Cl}$) была выделена смесь пиразола **9c** и хромено[4,3-*c*]пиразола **10c** в соотношении 1 : 4, а из **2f** ($\text{R} = \text{NO}_2$) образуется только **10d**.



Судя по данным спектров ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C , соединения **9a,b** находятся в растворе преимущественно в форме 1*H*-3- CF_3 -таутомера, а **10c,d** – в циклической форме хромено[4,3-*c*]пиразола благодаря присоединению фенольного гидроксила по карбонильной группе трифторацетильного заместителя. Под действием 60%-ного раствора гидразингидрата в метаноле при -10°C хромоны **2b,e** претерпевают детрифторацетилирование и деформилирование до исходных 2-гидроксиацетофенонов, а хромоны **2f,g** и в этих условиях дают соединения **10c,d** с той лишь разницей, что в случае **2g** региоселективность реакции повышается и соотношение пиразолов **9c** и **10c** становится равным 1 : 13. Таким образом, хромоны **2f,g**, имеющие электроноакцепторный заместитель в положении 6, проявляют большую стабильность в основной среде и образуют преимущественно хромено[4,3-*c*]пиразолы **10c,d** независимо от условий проведения реакции.

Взаимодействие хромонов **2b,e** с ацетатом метилгидразина в метаноле протекает с высокой региоселективностью и дает 1-метил-4-салицилоил-3-трифторметилпиразолы **11a,b**, строение которых строго установлено методом РСА и указывает на 1,2-присоединение первичного атома азота молекулы метилгидразина по CF_3CO -группе (интермедиат **A**) или на 1,4-присоединение вторичного атома азота (интермедиат **B**).



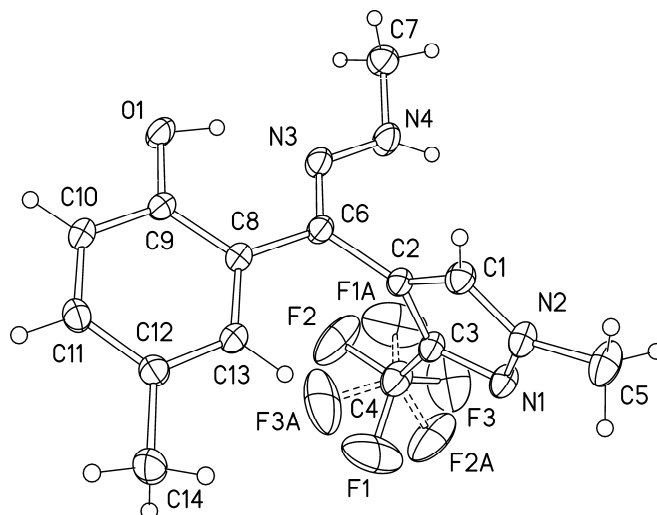
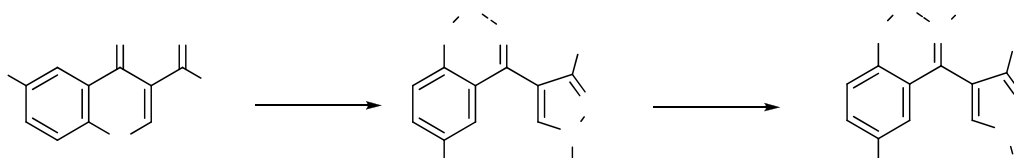


Рисунок 1. Данные рентгеноструктурного анализа для кристалла **13b**

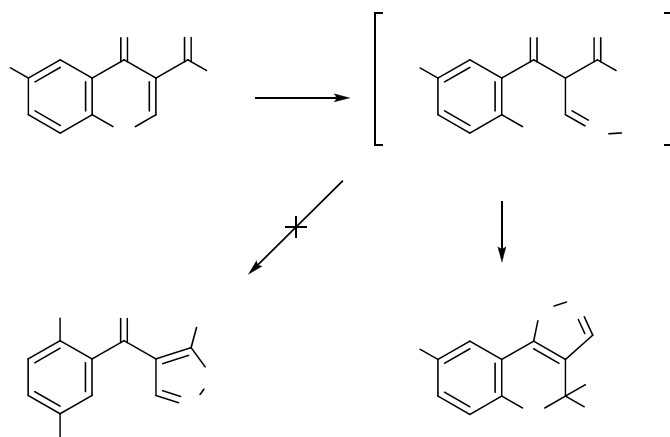
Интересно, что с основанием MeNHNH_2 в метаноле при -10°C хромоны **2b,e** реагируют по-разному. Так, **2b** в этих условиях дает 2-метил-4-трифторметил-2,4-дигидрохромено[4,3-*c*]пиразол-4-ол **12** – продукт первоначальной атаки положения 2 хромоновой системы более нуклеофильной MeNH -группой, а **2e** – смесь пиразола **11b** и гидразона **13b**, которую удалось разделить перекристаллизацией из метанола. Повышение температуры до 20°C в реакции с хромоном **2b** снижает региоселективность и приводит к смеси состава **12:13a** = 72:28. Изомеры **11a** и **12** легко отличить по спектрам ЯМР ^{19}F , в которых синглет CF_3 -группы наблюдается при 100.8 и 78.4 м.д. соответственно; в спектре ЯМР ^{13}C соединения **12** сигнал атома C, связанного с CF_3 -группой, проявляется в виде квартета при 94.7 м.д. ($^2J_{\text{C,F}} = 34.3$ Гц). Выбор между структурами **12** и **12'** сделан в пользу первой на основании анализа данных 2D экспериментов HSQC, HMBC и NOESY. В частности, в спектре NOESY наблюдается кросс-пик между протонами NMe -группы и протоном H(3), что свидетельствует об их пространственной сближенности, а следовательно, о нахождении Me -группы при атоме N(2).

При переходе от 3- CF_3CO -хромонов **2b,e** к 3- $\text{R}^{\text{F}}\text{CO}$ -хромонам **2a,d,i**, не склонным к присоединению воды по $\text{R}^{\text{F}}\text{CO}$ -группе, как в кислых, так и основных условиях, селективность взаимодействия с метилгидразином существенно повышается, в результате чего с хорошими выходами были синтезированы 3- R^{F} -пиразолы **11c–e**.



Отметим, что нагревание пиразола **11e** с избытком MeNHNH_2 (4 экв.) без растворителя или в этаноле не ведет к получению его N-метилгидразона, однако с избытком PhNHNH_2 (85 °C, 6 ч) с выходом 82% образуется N-фенилгидразон **14e**.

Взаимодействие с основным гидроксиламином. Мы обнаружили, что 3-полифторацилхромоны **2b,c,e,g,i,k** [3-(2,2,3,3-тетрафторпропионил)-6-нитрохромон **2k** получен нитрованием хромона **2c** дымящей азотной и концентрированной серной кислот] гладко реагируют с гидроксиламином, образуя хромено[3,4-*d*]изоксазолы **15a–f** с хорошими выходами (51–72%). Все реакции были проведены в метаноле при комнатной температуре, используя гидроксилмин (2 экв.), полученный *in situ* из его гидрохлорида под действием гидроксида калия. Кроме того, те же самые продукты были получены с более низкими выходами в реакциях хромонов **2** с ацетатом гидроксилamina. Соединения **15** представляют собой циклическую форму 5-(2'-гидроксиарил)-4-(полифторацил)изоксазолов, образующихся благодаря присоединению фенольного гидроксила к полифторацильному заместителю. Примечательно, что структура изоксазолов **15** однозначно указывает на первоначальную атаку гидроксилamina по C-2 атому хромоновой системы (1,4-присоединение), сопровождаемую раскрытием цикла (**A**) и последующей циклизацией по карбонилу при бензольном кольце (только в этом случае $\text{R}^{\text{F}}\text{CO}$ -группа остается свободной и может участвовать в образовании полукеталей **15**). Альтернативная циклизация **A**, заключающаяся во взаимодействии оксимного гидроксила с карбонилем полифторацильной группы и приводящая к 5-полифторалкил-4-салицилоилизоксазолам **16**, в этих случаях не наблюдалась.



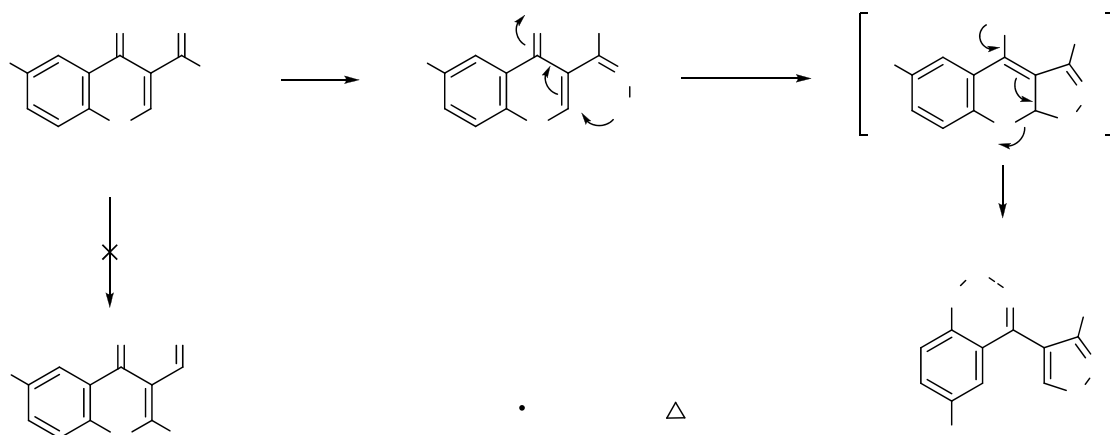
Изоксазолы 15	15a	15b	15c	15d	15e	15f
R	H	Me	H	Me	Cl	NO ₂
R ^F	CF ₃	CF ₃	(CF ₂) ₂ H	(CF ₂) ₂ H	CF ₃	(CF ₂) ₂ H

Структуры соединений **15a–f** были подтверждены с помощью спектральных и аналитических данных. Характерной особенностью ЯМР ¹H спектров хромено[3,4-*d*]изоксазолов **15** в CDCl₃ является наличие уширенного синглета при δ 3.9–4.7 м.д. от OH группы и сигнал при δ 8.4–8.5 м.д. протона H-3 в виде квартета или триплета с ⁵J_{H,F} = 0.6–1.1 Гц;

в ДМСО- d_6 эти протоны проявляются как синглеты при δ 9.2–9.4 и 8.9–9.0 м.д. соответственно. В случае соединений **15c,d,f** связь $(CF_2)_2H$ -группы с хиральным центром подтверждается ЯМР 1H спектром, в котором терминальный протон (δ 6.20–6.22 м.д.) расщепляется в триплет дублетов дублетов с $^2J_{H,F} = 52.5\text{--}52.7$ Гц и $^3J_{H,F} = 7.3\text{--}7.7$, 4.1–4.3 Гц вместо обычного триплета триплетов. В ^{19}F ЯМР-спектре группа CF_3 в **15a,e** проявляется в виде синглета или дублета с $^5J_{F,H} = 0.9$ Гц при ~ 76.5 м.д. (C_6F_6); спектр ^{13}C ЯМР **15a** содержит квартет ($^1J_{C,F} = 285.7$ Гц) при 121.4 м.д. от атома углерода CF_3 -группы и квартет ($^2J_{C,F} = 36.3$ Гц) при 95.6 м.д. от $C\text{--}CF_3$, что подтверждает связь группа CF_3 -группы с sp^3 -гибридным атомом углерода.

Взаимодействие с солянокислым гидроксиламином. Мы обнаружили, что хромоны **2a,c,d,e** иным образом реагируют с гидрохлоридом гидроксиламина при кипячении в метаноле или этаноле в присутствии каталитических количеств конц. HCl в течение 5 часов. В сильноокислых условиях единственными продуктами были соответствующие 3- R^F -оксимы **17a–d**, образующиеся в результате нуклеофильного 1,2-присоединения гидроксиламина по R^FCO -группе. Оксимы **17** были получены с умеренными выходами (24–45%), что может свидетельствовать о том, что хромоны **2** частично разлагаются в этих условиях.

Структура оксима **17b** была установлена на основании $^3J_{H,F} = 5.3$ Гц для терминального протона группы $(CF_2)_2H$. Это значение хорошо согласуется с данными для соединений с группой $(CF_2)_2H$, связанной с оксимным углеродом ($^3J_{H,F} = 5.4$ Гц в случае оксимов и $^3J_{H,F} = 3.0\text{--}3.8$ Гц в случае 2-(1,1,2,2-тетрафторэтил)хромонов). Это позволило нам отклонить альтернативную структуру **17'**, которая могла бы образоваться при первоначальном 1,4-присоединении. *E*-Конфигурация связи $C=N$ была предложена исходя из химического сдвига CF_3 -группы оксима **17d** в спектре ЯМР ^{19}F (93.4 м.д., C_6F_6). Согласно литературным данным сигнал этой группы в спектре *Z*-изомеров трифторметилированных оксимов и гидразонов проявляется от 97 до 99 м.д., тогда как для *E*-изомеров – от 92 до 96 м.д.

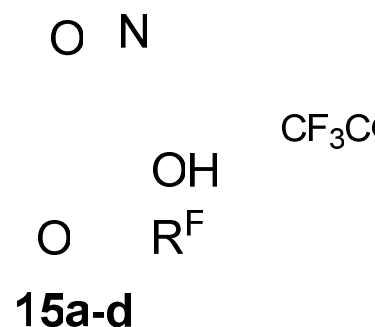
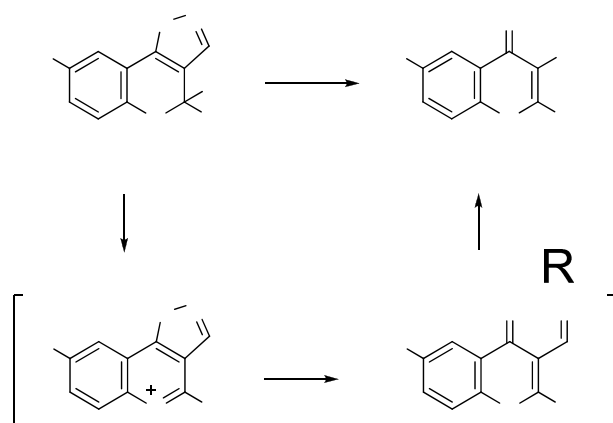


Оксимы 17 и изоксазолы 18	17a, 18a	17b, 18b	17c, 18c	17d, 18d
R	H	H	Cl	Me
R^F	CHF_2	$(CF_2)_2H$	CHF_2	CF_3

Кроме того, все сигналы ^1H и ^{13}C ЯМР-спектров соединений **17a** были отнесены на основании 2D HSQC и HMBC экспериментов. Поскольку атом C-2 не связан с группой CF_2H , HMBC спектр содержит кросс-пики между H-2 и C-3, C-4, C-8a, C=N, т.е. структура **17'** невозможна. ^1H ЯМР спектр оксимов **17** в CDCl_3 содержит ожидаемые синглеты при δ 7.96–8.10 и 8.61–8.85 м.д. (δ 8.47–8.50 и 12.44–12.86 м.д. в DMSO-d_6) от H-2 и OH соответственно. ИК-спектр **17** показал три отчетливые области поглощения при 1620–1630, 1650–1665 и 3200–3250 cm^{-1} , относящиеся к C=N, C=O и OH группам соответственно.

Начальная атака $\text{R}^{\text{F}}\text{CO}$ -группы не исключает рециклизацию 3-*E*-оксимов хромонов **17** в изомерные 3- R^{F} -изоксазолы **18** благодаря внутримолекулярному присоединению по Михаэлю (интермедиат **B**) и последующему раскрытию цикла. Хотя оксимы **17** не изменялись при перекристаллизации из смеси толуол-гексан (1:1), в ДМСО перегруппировка проходила уже при комнатной температуре. За конверсией исходного оксима мы следили с помощью ^1H ЯМР. При 24 °C уже через 1 минуту спектр **17a** содержит сигнал при 10.65 (фенольный OH) и 9.71 м.д. (H-5 изоксазольного кольца), через 3 ч изоксазол **18a** был уже основным продуктом в смеси. В чистом виде 3- R^{F} -изоксазолы **18** были выделены с выходами 65–70% после нагревания **17** в ДМСО при 85 °C в течение 5 ч. Нужно подчеркнуть, что в CDCl_3 наблюдался лишь один набор сигналов оксимов **26**. Перегруппировка **17** в **18** идет также при их хранении в течение нескольких месяцев или при нагревании выше температуры их плавления. Движущей силой превращения **17** в **18** является бóльшая термодинамическая стабильность изоксазольного кольца по сравнению с исходной хромоновой системой. Очевидно, что эта реакция требует *E*-конфигурации при связи C=N в исходных оксимах, которая и была установлена по химическим сдвигам в спектре ^{19}F ЯМР группы CF_3 . Структура изоксазолов **18** была подтверждена на основании элементного анализа и спектральных данных, включая 2D HSQC и HMBC эксперименты для **18a**.

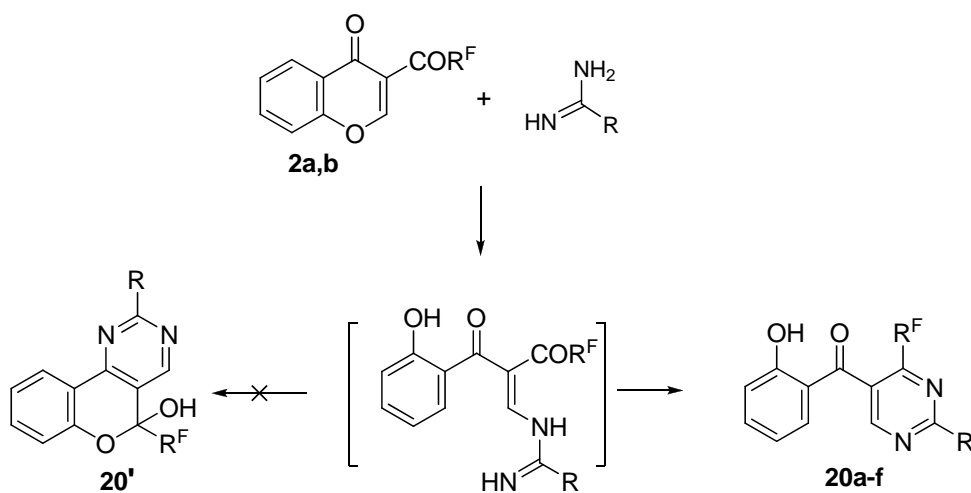
Синтез 3-циано-2- R^{F} -хромонов. Мы нашли, что при кипячении хромено[3,4-*d*]изоксазолы **15** в трифторуксусной кислоте в течение 15 мин могут быть получены 3-циано-2- R^{F} -хромоны **19**. Таким образом, изоксазолы **19a–d** легко раскрываются, давая 3-циано-2-(полифторалкил)хромоны **19a–d** с высокими выходами. Этот результат представляет специфическое свойство конденсированных изоксазолов **15**, поскольку только основно-катализируемые реакции раскрытия подобного цикла были ранее известны для нефторированных аналогов. Наиболее вероятен путь через промежуточный бензопирилийевый катион **C**, так как его образование в кислой среде через стадию дегидратации идет особенно легко. Последующее присоединение воды к атому C-9b в катионе **C** и раскрытие изоксазольного цикла приводит к промежуточным хромон 3-оксимами **17'**, которые в этих условиях легко дегидратируются в 3-циано-2- R^{F} -хромоны **19**. Простой и удобный синтез хромонов **19** представляет несомненный интерес, так как этот класс органических соединений оставался малоизученным до последнего времени.



Хромоны 19	19a	19b	19c	19d
R	H	Me	H	Me
R ^F	CF ₃	CF ₃	(CF ₂) ₂ H	(CF ₂) ₂ H

Хромено[3,4-*d*]изоксазолы **15e,f** не удалось перевести в хромоны **19e,f** (они возвращались в неизменном виде). Таким образом, электронные эффекты играют важную роль в раскрытии изоксазолов **15** в **19** (электроноакцепторные группы в бензольном ядре (Cl, NO₂) останавливают, а электронодонорная Me-группа облегчает процесс).

Взаимодействие с амидами. Взаимодействие хромонов **2a,b** с такими динуклеофилами, как амидины и гуанидин, в отличие от гидразинов и гидроксилamina, протекало однозначно. Реакция начиналась с атаки C-2 атома пиранового цикла с последующей гетероциклизацией по карбонилу полифторацильной группы.

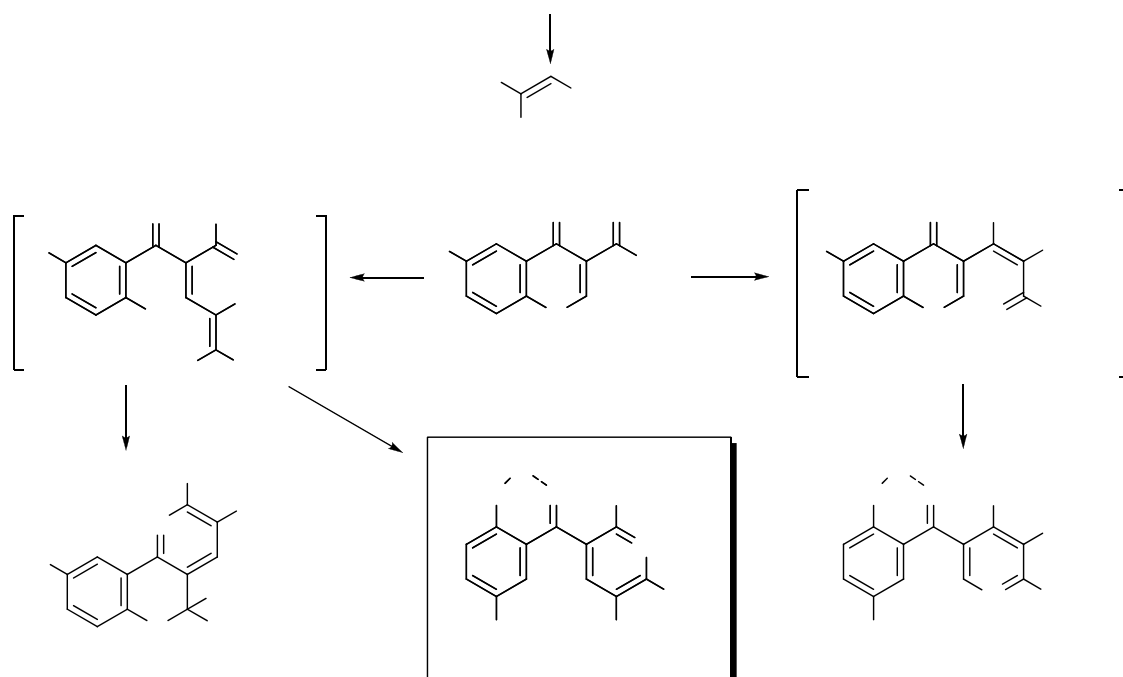


Пиримидины 20	20a	20b	20c	20d	20e	20f
R ^F	CF ₃	CF ₃	CF ₃	CF ₃	CHF ₂	CHF ₂
R	H	Me	Ph	NH ₂	Ph	NH ₂

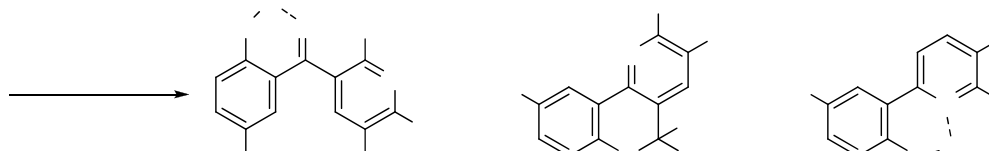
Следует отметить, что условия, используемые для проведения реакции **2** с гидразинами и гидроксиламином, в данном случае оказались не пригодны. Так, применение ацетатов или оснований амидинов и гуанидина в среде метанола или этанола приводило к полной деструкции хромонов **2**. Однако выяснилось, что если заменить среду для реакции на ледяную уксусную кислоту или ДМФА и брать амидины в виде ацетатов, расщепление **2** сводится к минимуму и 4- R^F -пиримидины **20a–f** образуются с выходами 52–57%; альтернативная структура **20'** была отвергнута на основании анализа данных ЯМР 1H , ^{19}F и ^{13}C спектров.

3. Реакции 3-полифторацилхромонов с 1,3-С,N-динуклеофилами

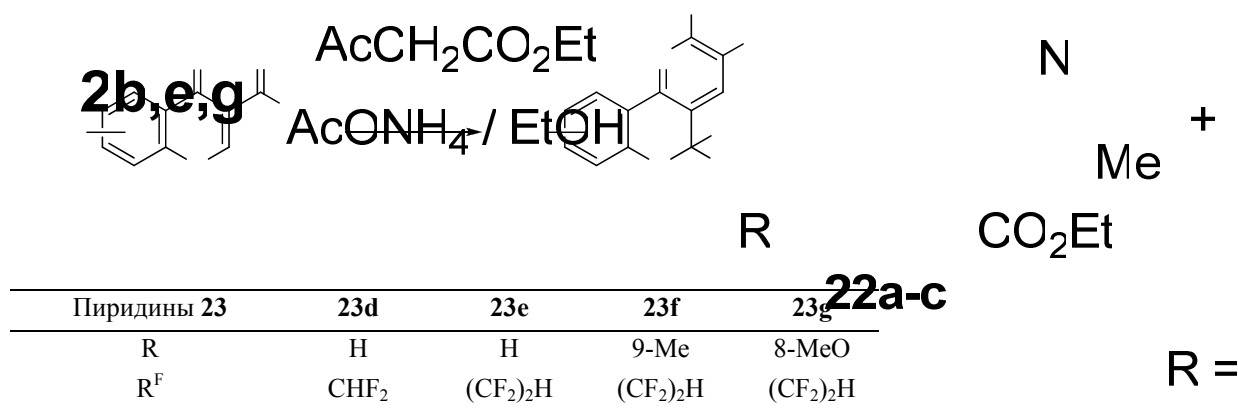
Учитывая тот факт, что в 3-трифторацетилхромонах **2** атомы С-2 и карбонильный углерод $R^F CO$ группы близки по электрофильности, можно было полагать, что их взаимодействие с 1,3-С,N-динуклеофилами приведет к смесям региоизомерных продуктов. Однако оказалось, что большинство изученных реакций являются региоселективными. Так, при кипячении хромонов **2** с ацетоацетамидом в этаноле в присутствии ацетата аммония с выходами 46–50% были получены 2-метил-5-салицилоил-6-(трифторметил)никотинамиды **21a–c**, которые образуются в результате 1,4-присоединения С-2 атома β -аминокротонамида (интермедиат **A**) с последующей атакой аминогруппы по карбонилу трифторацетильного заместителя. Продукты альтернативной циклизации интермедиата **A** (соединения **21'**), включающей аминогруппу и ароильный карбонил, а также первоначального 1,2-присоединения β -аминокротонамида по карбонилу CF_3CO группы (соединения **21''**), не были зафиксированы (данные спектров ЯМР 1H).



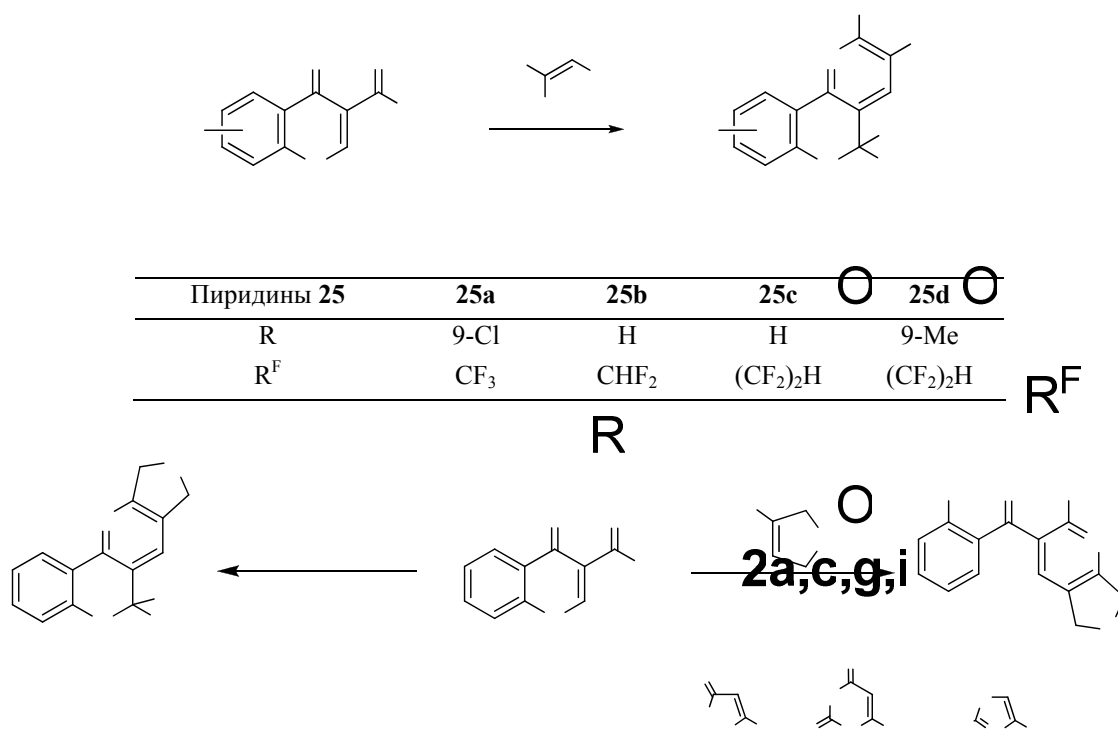
В то же время реакции хромонов **2b,e,g** с ацетоуксусным эфиром в аналогичных условиях привели к смесям соединений **22a–c** и **23a–c** примерно в равных количествах, которые удалось разделить кристаллизацией из метанола или из смеси гексана с эфиром. Кроме того, с помощью спектроскопии ЯМР ^1H было обнаружено небольшое количество, порядка 8–15%, пиридинов **24a–c**, являющихся продуктами детрифторацетилирования хроменопиридинов **23a–c**. Таким образом, этил β -аминокротонат в реакциях с хромонами **2b,e,g** оказался менее селективным реагентом, аминогруппа которого с равным успехом атакует оба карбонила в открытом интермедиате, образуемом в результате 1,4-присоединения.



При замене трифторметильной группы на дифторметильную или увеличении длины фторалкильного радикала в хромонах **2** ($\text{R}^{\text{F}} = \text{HCF}_2\text{CF}_2$) региоселективность трехкомпонентной реакции с ацетоуксусным эфиром существенно повышается, что, по-видимому, связано с понижением электрофильности карбонильного углерода фторацильной группы и стерическим фактором. В этом случае атака аминогруппы направляется главным образом на бензоильный карбонил, а HCF_2CO или $\text{H}(\text{CF}_2)_2\text{CO}$ заместитель участвует в образовании полукетальной формы **23**.



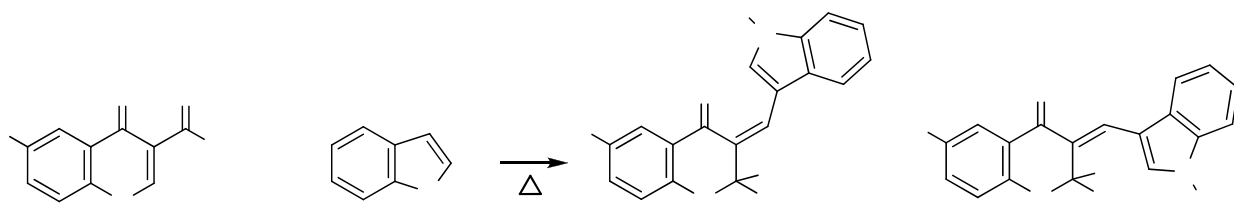
Подобным образом хромоны **2** реагировали с нитрилом β -аминокротоновой кислоты в присутствии эквимольных количеств уксусной кислоты. В результате реакции даже из 3-трифторацетил-6-хлорхромона **2g** были выделены только хроменопиридины **25a–d**. В данном случае реакция протекала региоселективно, но выходы продуктов **25** были низкими в виду сильного осмоления. Это можно связать с особенностью самого нитрила β -аминокротоновой кислоты, для которого был замечен факт медленного разложения уже при комнатной температуре (хранится этот нитрил только при температурах ниже 5°C), а кипящем этаноле, в котором проводился синтез, деструкция нитрила конкурировала с основной реакцией.



В качестве 1,3-C,N-динуклеофилов мы использовали также различные аминазолами. Реакцию проводили в растворе ДМФА при температуре 100–150 °С, в результате чего были получены конденсированные пиридины **26**, а образование региоизомерных хроменопиридинов **26'** не наблюдалось.

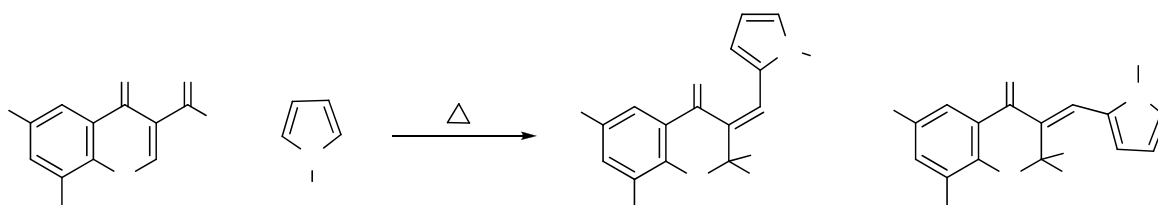
4. Реакции 3-полифторацилхромонов с индолами и N-метилпирролом

Учитывая тот факт, что индольное кольцо является важным структурным фрагментом многих природных и биологически активных веществ, мы изучили взаимодействие 3-полифторацилхромонов **2** с индолом, N-метилиндолом и N-метилпирролом. Установлено, что индолы проявляют себя в этой реакции исключительно в качестве C-нуклеофилов, а взаимодействие идет по положению 2 хромоновой системы, которая далее рециклизуется в гидроксид-3-(индол-3-илметил)-2-полифторалкилхроман-4-оны **27a-e**, выходы составляли 42–67%. При проведении реакции в кипящем пиридине в течение 3 ч соединения **27** образуются в виде смеси Z- и E-изомеров (Z/E = 88/12 – 96/4), строение которых подтверждено данными элементного анализа, ЯМР ¹H, ¹⁹F и ¹³C. В Z-изомерах синглет олефинового протона и дублет индольного протона H(2) (J_{H,NH} = 3.1 Гц) наблюдаются соответственно при δ 7.95–8.05 и 9.34–9.39 м.д., а в E-изомерах – при δ 8.63–8.70 и 8.42–8.43 м.д. из-за дезэкранирующего влияния карбонильной группы, что позволило провести отнесение сигналов остальных протонов и рассчитать состав образующейся смеси геометрических изомеров.



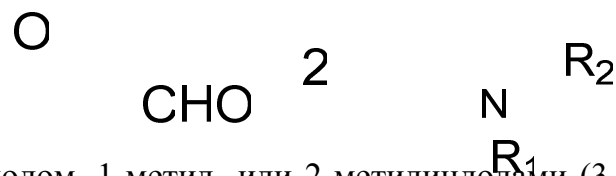
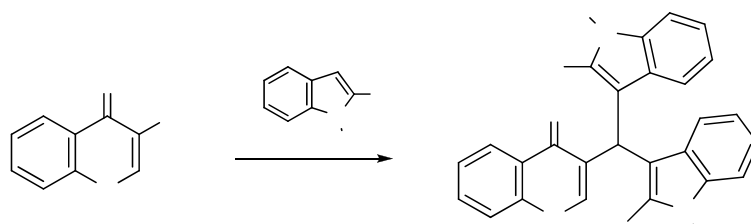
Хроманоны 27	27a	27b	27c	27d	27e
R	Cl	Me	H	H	Cl
R ₁	H	H	H	Me	H
R ^F	CHF ₂	CF ₃	(CF ₂) ₂ H	CF ₃	CF ₃

Далее, в рамках изучения реакций с азолами, нами было исследовано взаимодействие хромонов **2** с *N*-метилпирролом. При этом выяснилось, что условия реакции хромонов **2** с индолами (в среде пиридина) оказались непригодными для проведения реакции с *N*-метилпирролом. Мы нашли, что если проводить реакции *N*-метилпиррола с хромонами **2** без растворителя в избытке реагента при непродолжительном нагревании до 85 °С, то есть в условиях реакции "solvent free", то получают соединения **28a–d** с выходами 65–92%. Как и ожидалось, хроманоны **28a–c** (R^F = CF₃) получались в виде смесей *Z*- и *E*-изомеров (*Z*/*E* = 67/33 – 84/16), причем преобладающим был *Z*-изомер. Однако, в случае **28d** (R^F = CF₂H) соотношение *Z*- и *E*-изомеров изменилось (*Z*/*E* = 16/84), что демонстрирует диастереоселективность циклизации, обусловленную размером R^F-группы.



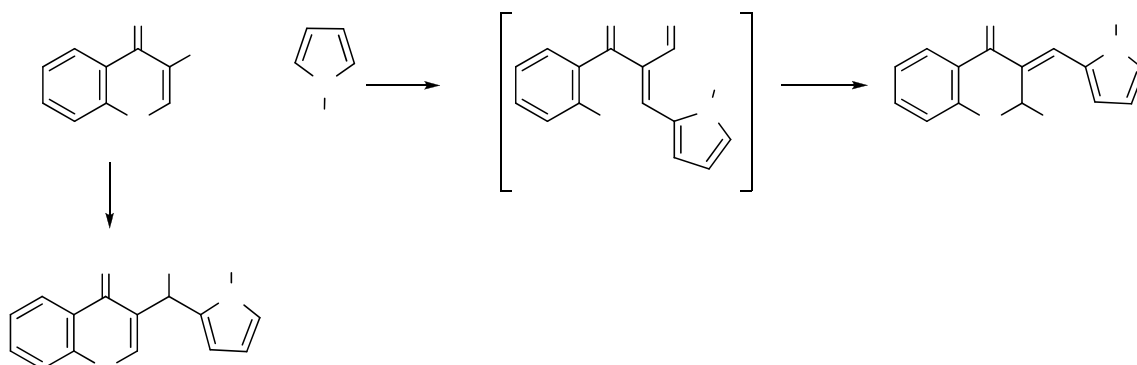
Хроманоны 28	28a	28b	28c	28d
R ^F	CF ₃	CF ₃	CF ₃	CHF ₂
R ¹	H	Cl	Br	H
R ²	H	H	Br	H

В связи с обнаруженными реакциями представляло интерес сравнить взаимодействие 3-формилхромона с индолами и пирролами в тех же условиях, что и для 3-полифторацилхромонов, то есть при кипячении в пиридине. Данный опыт не дал положительных результатов, так как было получено вещество полимерного строения, имеющее широкую температуру плавления и не растворимое практически ни в чем. Оптимальными для 3-формилхромонов оказались условия без растворителя.



Мы нашли, что 3-формилхромон реагирует с индолом, 1-метил- или 2-метилиндолами (3 экв.), давая ранее не известные 3-(бисиндолилметил)хромоны **29a–c**. Реакция протекает при 85–90 °С в течение 5 ч без растворителя и не требует никаких катализаторов.

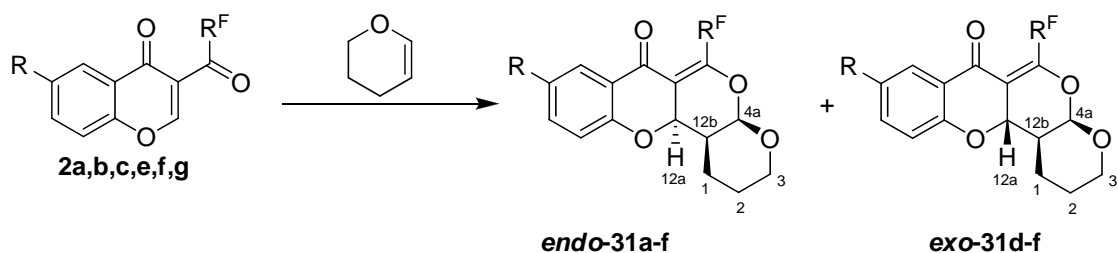
Взаимодействие 3-формилхромона с *N*-метилпирролом нам удалось провести аналогично реакции с индолами, только время реакции составляло около 1 ч. Хроманон **30** был получен в виде *E*-изомера, о чем можно было судить по данным спектра ЯМР ¹H. Реакция протекала исключительно по пути нуклеофильного 1,4-присоединения с последующей рециклизацией в **30**. Продуктов 1,2-присоединения по CHO-группе в этом случае обнаружено не было, т.е. взаимодействие с *N*-метилпирролом прошло так же, как и в случае 3-полифторацилхромонов.



5. Реакции 3-полифторацилхромонов с простыми еноловыми эфирами

Гетероциклизация по Дильсу-Альдеру открывает отличные от классических и зачастую более простые пути синтеза известных и новых веществ. При этом сам диеновый синтез часто используется на начальных стадиях для построения подходящего углеродного скелета, а последующие реакции замещения, отщепления и присоединения доводят цепочку превращений до желаемой структуры. Нами был осуществлен синтез циклоаддуктов **31**, **32** и **33** из хромон^{ов} **2** и 3,4-дигидро-2*H*-пирана, 2,3-дигидрофурана и этилвинилового эфира соответственно. Примечательно, что вещества **31a–c** были получены в виде одного диастереомера, так как реакция протекала стереоселективно с образованием *эндо*-аддуктов. Выходы аддуктов **31**

составили 42–78%. Стереохимия продуктов **31** была подтверждена РСА, проведенным для кристалла аддукта **31a**.



Адду́кты 31	31a	31b	31c	31d	31e	31f
R^F	CHF_2	CF_3	CF_3	CF_3	CF_3	$(\text{CF}_2)_2\text{H}$
R	H	H	Me	Cl	NO_2	H

Наличие одного изомера было установлено при анализе ЯМР ^1H спектров полученных веществ. Характеристическими признаками *эндо*-изомера является сигнал протона Н-12а в области 5.29–5.47 м.д., имеющий мультиплетность дублета кватрето́в, и уширенный синглет при 5.52–5.60 м.д., отнесенный к протону Н-4а. В *экзо*-изомере сигналы соответствующих протонов представлены квинтетом при 4.56–4.70 м.д. (Н-12а) и дублетом при 5.41–5.44 м.д. (Н-4а). Сдвиг в область более слабых полей происходит за счет более сильного экранирования этих протонов в *экзо*-изомере по сравнению с *эндо*.

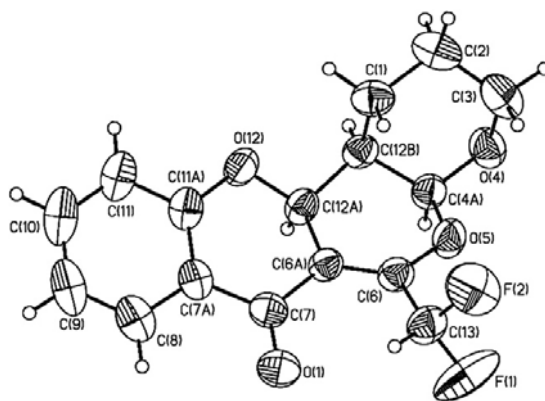
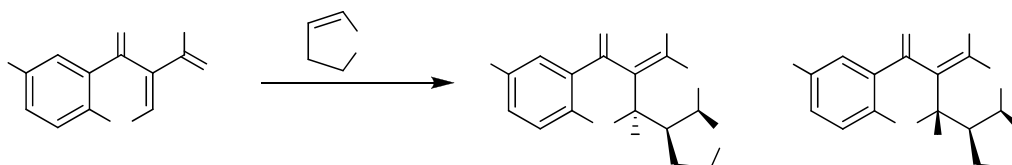


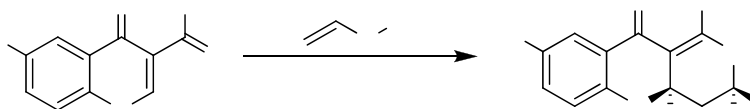
Рисунок 2. Данные рентгеноструктурного анализа для кристалла **31a**

В случае присоединения 2,3-дигидрофурана в большинстве случаев были получены смеси эпимеров (выходы **32** 53–74%). Это скорее всего связано с тем, что дигидрофурановый цикл более жестче пиранового, и не подходит по геометрии переходного состояния для возникновения эффективного вторичного орбитального взаимодействия.



Аддукты 32	32a	32b	32c	32d
R ^F	CHF ₂	CF ₃	CF ₃	(CF ₂) ₂ H
R	H	H	Me	H

С этилвиниловым эфиром в качестве гетеродиенофила были получены самые лучшие результаты как в смысле стереоселективности, так и в отношении выходов продуктов. Во всех случаях был получен единственный *эндо*-изомер за исключением 3-тетрафторпропионилхромона **2c**, при реакции с которым образовалась небольшая (на уровне 2–3% по данным ЯМР ¹H спектроскопии) примесь *экзо*-изомера. Выходы изменялись в пределах 53–74%.



Аддукты 33	33a	33b	33c	33d
R ^F	CHF ₂	CF ₃	CF ₃	(CF ₂) ₂ H
R	H	H	Cl	H

Предложенная для соединений **33a–d** стереохимия основывается на двух сигналах в области сильного поля протонов Н-3 и Н-4а, проявляющихся в виде двух дублетов дублетов с КССВ 6.8–8.1 Гц и 2.1–2.7 Гц за счет связывания с аксиальным и экваториальным протонами Н-4. Метиленовые протоны этоксигруппы проявляются в виде двух дублетов квартетов за счет присутствия в молекуле хирального центра. Другой характерной чертой ЯМР ¹H спектра рассматриваемых веществ является сигнал протона Н-4а с мультиплетностью триплета квартетов, возникшей за счет расщепления на двух протонах при атоме С-4 и гомоаллильном расщеплении на атомах фтора CF₃ группы. Стереохимия **33** также подтверждается данными РСА для кристалла аддукта **33c**.

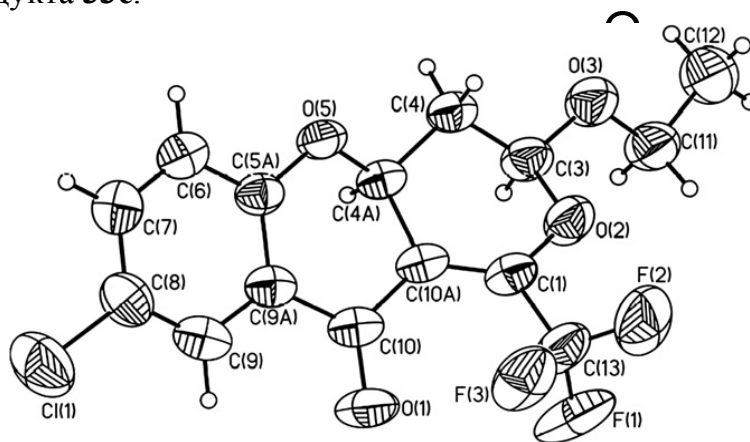
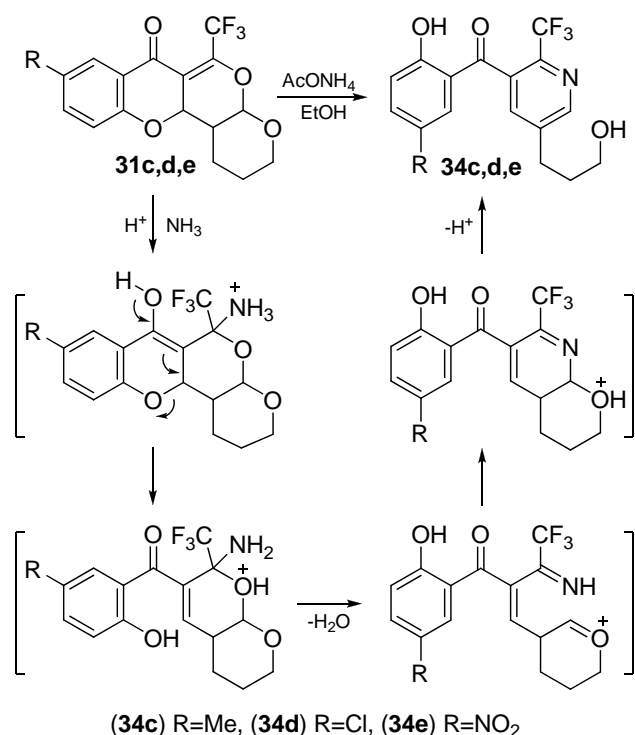


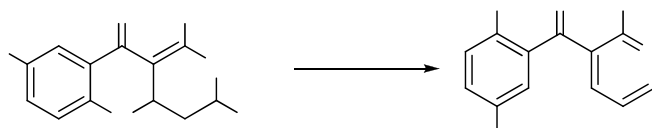
Рисунок 3. Данные рентгеноструктурного анализа для кристалла **33c**

Полученные цикло-аддукты, фактически имеющие в своей структуре скрытый пирилиевый катион, могут быть использованы для построения других гетероциклических систем. Так при нагревании аддуктов **31** с ацетатом аммония, он берется в качестве источника аммиака, в растворе этилового спирта были получены пиридины **34c,d,e**.



Структура полученных веществ подтверждается их спектрами ЯМР. Так, появление двух дублетов при 7.61–7.67 м.д. и 8.73–8.81 м.д. связано с протонами в четвертом и шестом положениях пиридинового цикла соответственно. Фенольный протон, связанный с водородной связью с карбонильной группой, проявляется в области 11.54–12.30 м.д. В спектре ¹⁹F ЯМР CF₃-группа дает синглет при 98.6 м.д.

К сожалению, но осуществить подобное превращение для аддуктов **32** не удалось даже при повышении температуры реакции (в среде пропилового, бутилового и амилового спиртов). Однако, в случае аддуктов **33** в стандартных условиях были получены пиридины **35a,c**.



ВЫВОДЫ

1. Разработан новый и эффективный метод синтеза 3-полифторацилхромонов путем формилирования 2-гидрокси-2-полифторалкилхроман-4-онов, продуктов конденсации 2-гидроксиацетофенонов с эфирами полифторалкановых кислот, под действием диэтоксиметилацетата.
2. Найдено, что взаимодействие 3-полифторацилхромонов с ароматическими и алифатическими первичными аминами протекает по типу 1,4-присоединения с последующим раскрытием пиранового кольца и циклизацией в 3-алкил(арил)аминометилен-2-гидрокси-2-полифторалкилхроман-4-оны.
3. Осуществлен трехкомпонентный синтез широкого ряда фторсодержащих производных никотиновой кислоты с использованием в качестве исходных реагентов 3-полифторацилхромонов, β -дикарбонильных соединений и ацетата аммония, а также проведена реакция 3-полифторацилхромонов с различными аминоксолонами в результате чего получены различные конденсированные пиридины.
4. Реакции 3-полифторацилхромонов с амидинами, гидразинами и гидроксиламином в зависимости от условий с высокой региоселективностью приводили к образованию фторированных пиримидинов, 4-салицилоилпиразолов, хромено[4,3-*c*]пиразолов, хромено[3,4-*d*]изоксазолов и изомерных по положению полифторалкильной группы 4-салицилоилизоксазолов.
5. На примере 3-полифторацил- и 3-формилхромонов впервые осуществлено взаимодействие хромонов с индолами, выступившими в реакции в качестве C-нуклеофилов. При этом получены соответственно 2-гидрокси-3-(индол-3-илметил)-2-(полифторалкил)хроман-4-оны и 3-[бис(индол-3-ил)метил]хромоны, содержащие фармакофорный индольный фрагмент.
6. Изучена реакция циклоприсоединения простых эфиров енолов к 3-полифторацилхромонам, при этом с высокой стереоселективностью получены *эндо*-пирано[4,3-*b*]хроменоны. Стереохимия образующихся циклоаддуктов доказана методами ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурным анализом. Реакция циклоаддуктов с ацетатом аммония позволила получить R^F-содержащие пиридины, труднодоступные другими методами.

Основное содержание диссертации изложено в публикациях:

1. Sosnovskikh V.Ya., Irgashev R.A. A Novel and Convenient Synthesis of 3-(Polyhaloacyl)chromones Using Diethoxymethyl Acetate // *Synlett* 2005. P. 1164–1166.
2. Sosnovskikh V.Ya., Irgashev R.A., Barabanov M.A. 3-(Polyhaloacyl)chromones and Their Hetero Analogues: Synthesis and Reactions with Amines // *Synthesis* 2006. P. 2707–2718.
3. Sosnovskikh V.Ya., Irgashev R. A. 6-Polyfluoroacyl- and 6-trichloroacetylchromones: synthesis and reaction with aromatic amines // *Heteroat. Chem.* 2006. V. 17. P. 99–103.
4. Сосновских В.Я., Иргашев Р.А., Барабанов М.А., Мошкин В.С. Взаимодействие 3-полифторацилхромонов с первичными аминами. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2006. С. 572–573.
5. Сосновских В.Я., Иргашев Р.А., Халымбаджа И.А. Взаимодействие 3-полифторацилхромонов с диаминами // *Изв. АН. Сер. хим.* 2007. N 8. С. 1548–1551.
6. Сосновских В.Я., Иргашев Р.А., Мошкин В.С., Кодесс М.И. Взаимодействие 3-полифторацилхромонов с гидразинами: новый региоселективный синтез R^F-содержащих пиразолов // *Изв. АН. Сер. хим.* 2008. С. 2107–2115.
7. Sosnovskikh V.Ya., Moshkin V.S., Irgashev R.A. Reactions of 3-(polyfluoroacyl)chromones with hydroxylamine. The first synthesis of 3-cyano-2-(polyfluoroalkyl)chromones // *Tetrahedron Lett.* 2006. V. 47. N 48. P. 8543–8546.
8. Kotljarov A., Iaroshenko V.O., Volochnyuk D.M., Irgashev R.A., Sosnovskikh V.Ya. Reactions of 3-(polyfluoroacyl)chromones with heterocyclic amines: novel synthesis of R^F-containing fused pyridines // *Synthesis* 2009. P. 3869–3879.
9. Sosnovskikh V.Ya., Irgashev R.A., Kodess M.I. One-pot three-component reaction of 3-(polyfluoroacyl)chromones with active methylene compounds and ammonium acetate: regioselective synthesis of novel R^F-containing nicotinic acid derivatives // *Tetrahedron* 2008. V. 64. P. 2997–3004.
10. Kotljarov A., Irgashev R.A., Iaroshenko V.O., Sevenard D.V., Sosnovskikh V.Ya. 3-(Polyfluoroacyl)chromones and their hetero analogues as novel valuable substrates for 4-R^F-pyrimidines synthesis // *Synthesis* 2009. P. 3233–3242.
11. Сосновских В.Я., Иргашев Р.А., Демкович И.А. Трехкомпонентный синтез частично гидрированных хинолинов из 3-замещенных хромонов, димедона и ацетата аммония // *Изв. АН. Сер. хим.* 2008. С. 2168–2171.
12. Сосновских В.Я., Иргашев Р.А. Взаимодействие 3-полифторацилхромонов с индолами // *Изв. АН. Сер. хим.* 2006. С. 2208–2209.
13. Sosnovskikh V.Ya., Irgashev R.A. Synthesis of 3-(azolylmethylene)chroman-4-ones through addition of indoles and N-methylpyrrole to 3-(polyfluoroacyl)chromones // *Lett. Org. Chem.* 2007. V. 4. P. 344–351.
14. Sosnovskikh V.Ya., Irgashev R.A. Uncatalyzed addition of indoles and N-methylpyrrole to 3-formylchromones: synthesis of (chromon-3-yl)bis(indol-3-yl)methanes and E-2-hydroxy-3-(1-methylpyrrol-2-ylmethylene)chroman-4-ones under solvent-free conditions // *Tetrahedron Lett.* 2007. V. 48. P. 7436–7439.

15. Sosnovskikh V.Ya., Irgashev R.A., Khalymbadzha I.A., Slepukhin P.A. Stereoselective hetero-Diels–Alder reaction of 3-(trifluoroacetyl)chromones with cyclic enol ethers: synthesis of 3-aryl-2-(trifluoromethyl)pyridines with ω -hydroxyalkyl groups // *Tetrahedron Lett.* 2007. V. 48. P. 6297–6300.
16. Sosnovskikh V.Ya., Khalymbadzha I.A., Irgashev R.A., Slepukhin P.A. Stereoselective hetero-Diels–Alder reaction of 3-(polyfluoroacyl)chromones with enol ethers. Novel synthesis of 2-R^F-containing nicotinic acid derivatives // *Tetrahedron* 2008. V. 64. P. 10172–10180.

Работа апробирована на конференциях:

1. Иргашев Р.А., Мошкин В.С., Жаров С.С., Барабанов М.А., Сосновских В.Я. Синтез и реакционная способность 3-полифторацилхромон и их гетероаналогов // IV Международная конференция молодых ученых по органической химии “Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования”, Санкт-Петербург, 2005. С. 155.
2. Складов С.Г., Иргашев Р.А., Сосновских В.Я. Новый трехкомпонентный синтез полифторалкилсодержащих производных никотиновой кислоты // XVII Всероссийская студенческая научная конференция, Екатеринбург, 2007. С. 314.
3. Халымбаджа И.А., Иргашев Р.А., Сосновских В.Я. 3-Полифторацилхромоны как гетеродиены в реакции Дильса-Альдера с 3,4-дигидро-2H-пираном // XVII Всероссийская студенческая научная конференция, Екатеринбург, 2007. С. 325.
4. Сосновских В.Я., Иргашев Р.А., Мошкин В.С. Синтез и реакционная способность 3-полифторацилхромон // Доклады IV всероссийской конференции "Енамины в органическом синтезе", Пермь, 2007. С. 256–257.
5. Sosnovskikh V.Ya., Irgashev R.A., Moshkin V.S. Reactions of 3-(polyfluoroacyl)chromones with hydrazines // 18th International symposium on fluorine chemistry, Bremen, Germany, 2006. Poster ORG 058.
6. Sosnovskikh V.Ya., Moshkin V.S., Irgashev R.A. Reactions of 3-(Polyfluoroacyl)chromones with Hydroxylamine // 18th International symposium on fluorine chemistry, Bremen, Germany, 2006. Poster ORG 059.
7. Сосновских В.Я., Иргашев Р.А. Трифторацетилированные хромоны в синтезе трифторметилированных гетероциклов // Всероссийская конференция по органической химии, посвященная 75-летию со дня основания ИОХ им. Зелинского РАН, Москва, 2009. С. 68.